

**Novedades**  
**Internacionales y Nacionales**  
**en Seguridad de**  
**Medicamentos**

**Junio de 2022**

**Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo**  
**Instituto Nacional de Medicamentos**  
**Administración Nacional de Medicamentos,**  
**Alimentos y Tecnología Médica**

## Índice

### Novedades Internacionales de Agencias Regulatorias

#### **ALFENTANILO / ATC: N01AH02**

Anestésico opioide

- Actualización sobre tolerancia y trastorno por uso de opioides (abuso y dependencia)
- Interacción con Gabapentina y Pregabalina ..... pág. 4

#### **DEFIBROTIDE / ATC: B01AX01**

**Antitrombótico**

- Carta a los profesionales de la salud:  
No utilizar como profilaxis de la enfermedad veno-oclusiva (EVO) luego del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) ..... pág. 5

#### **DEXMEDETOMIDINA / ATC: N05CM18**

Medicamento para sedación

- Estudio SPICE III ..... pág. 6

#### **DIETILPROPIÓN (ANFEPRAMONA /AMFEPRAMONA) / ATC: A08AA03**

Medicamento para la obesidad, de acción central

-EMA

- La agencia recomienda el retiro de las autorizaciones de comercialización ..... pág. 9

#### **ESTRADIOL / ATC: G03CA03**

Estrógeno

- Potencial transferencia a niños (y mascotas) ..... pág. 10

#### **ETONORGESTREL/ ATC: G03AC08**

Progestágeno

- Reacciones vagales (como hipotensión, mareo o síncope) ..... pág. 11

## **HIDROXIETIL ALMIDÓN / ATC: B05AA07**

Sustituto de la sangre

-EMA

Soluciones de Hidroxietil almidón (HEA) para infusión:

La Comisión Europea (CE) recomienda la suspensión en el mercado debido a un uso continuo en poblaciones de pacientes donde se encuentra contraindicada, con incremento del riesgo de daño severo ..... pág. 12

## **NIFUROXAZIDA / ATC: A07AX03**

Anti infeccioso intestinal

-Posible potencial mutagénico ..... pág. 13

## **OBETICÓLICO ÁCIDO / ATC: A05AA04**

Ácidos biliares y derivados

-EMA

Contraindicación para el tratamiento de la colangitis biliar primaria (CBP) en pacientes con cirrosis hepática descompensada o con antecedentes de descompensación hepática previa ..... pág. 14

## **OXCARBAZEPINA/ ATC: N03AF02**

Antiepiléptico

-No se puede excluir el riesgo de trastorno del neurodesarrollo en niños con exposición intrauterina ..... pág. 16

## **Recomendaciones Nacionales**

**Recomendaciones a los TARC** ..... pág. 18

## **Novedades en Vacunas**

### **Campaña Nacional de Vacunación contra Covid-19:**

Recordatorio sobre informes de seguridad en Vacunas ..... pág. 18

## **Otros ítems de interés**

### **EMA**

**-Actualización del documento con Preguntas y Respuestas (P&R) (Questions and Answers –Q&A-) para la evaluación de Nitrosaminas como impurezas en medicamentos de uso humano** ..... pág. 19

**WHO Pharmaceuticals Newsletter**..... pág.20

---

## Novedades Internacionales de Agencias Regulatorias

### **ALFENTANILO / ATC: N01AH02**

#### **Anestésico opioide**

**-Actualización sobre tolerancia y trastorno por uso de opioides (abuso y dependencia)**

**-Interacción con Gabapentina y Pregabalina**

---

**(EMA, 22/06/2022)**

Tomando en cuenta el reporte de evaluación del PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee / Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia) de la EMA (European Medicines Agency / Agencia Europea de Medicamentos) sobre el PSUR (Periodic Safety Update Report / Informe Periódico de Actualización de Seguridad) para Alfentanilo, el comité solicitó incluir la siguiente información (nuevo texto **subrayado y en negrita**, texto a retirar ~~tachado~~):

Advertencias especiales y precauciones de uso

(Las advertencias deberían modificarse de acuerdo a lo siguiente)

~~Dependencia y potencial abuso de drogas~~

**Tolerancia y trastorno por uso de opioide (abuso y dependencia)**

**La tolerancia, la dependencia física y psíquica y el trastorno por uso de opioides (TUO) pueden desarrollarse con la administración repetida de opioides. El abuso o mal uso intencional de opioides puede resultar en sobredosis y/o muerte. El riesgo de desarrollar TUO se incrementa en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastornos por uso de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), en consumidores actuales de tabaco o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos de salud mental (por ej. depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad).**

~~Los riesgos se incrementan en pacientes con antecedentes o historia familiar de abuso de sustancias (incluyendo abuso o adicción a drogas o alcohol) o enfermedad mental (por ej.: depresión mayor). Por lo tanto, es posible que sea necesaria una mayor dosis de Alfentanilo para producir el mismo resultado.~~

~~La dependencia física puede resultar en síntomas de abstinencia aguda luego de la discontinuación abrupta o una significativa reducción de la dosis de opioides.~~

~~Puede ocurrir abuso con Alfentanilo de manera similar que otros agonistas opioides. El abuso o mal uso intencional de Alfentanilo puede resultar en sobredosis y/o muerte. Las personas con un incremento del riesgo para abuso de opioides pueden aún ser apropiadamente tratadas con Alfentanilo.~~

#### Interacciones

Debería agregarse una interacción de acuerdo a lo siguiente

Los medicamentos como barbitúricos, benzodiazepinas o fármacos relacionados, neurolépticos, anestésicos generales y otros depresores no selectivos del sistema nervioso central (SNC) (por ej.: Alcohol) pueden potenciar la depresión respiratoria por opioides.

Cuando los pacientes han recibido dichos medicamentos depresores del SNC, la dosis de Alfentanilo requerida será menor que la usual. El uso concomitante con Alfentanilo en pacientes con respiración espontánea puede incrementar el riesgo de depresión respiratoria, sedación profunda, coma y muerte. **El uso concomitante de opioides y gabapentinoides (Gabapentina y Pregabalina) incrementa el riesgo de sobredosis del opioide, depresión respiratoria y muerte.**

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/alfentanil-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00000082/202109\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/alfentanil-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00000082/202109_en.pdf)

---

#### **DEFIBROTIDE / ATC: B01AX01**

##### **Antitrombótico**

**-Carta a los profesionales de la salud:**

**No utilizar como profilaxis de la enfermedad veno-oclusiva (EVO) luego del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH)**

---

**(EMA, 13/06/2022); (ANSM, 13/06/2022); (BfArM, 13/06/2022); (AIFA, 13/06/2022)**

El TARC para Defibrotide, de conformidad junto con la EMA han emitido una carta a los profesionales de la salud

#### Resumen

-El estudio 15-007 comparativo entre Defibrotide más la mejor terapia de apoyo versus mejor terapia de apoyo como profilaxis de enfermedad veno-oclusiva (EVO) luego del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) fue suspendido debido a sus resultados limitados.

-No se observó ningún efecto sobre el "endpoint" de eficacia primaria de sobrevida libre de EVO para el día +30 post-TCPH.

-El Defibrotide no debe utilizarse para la profilaxis de EVO.

#### Antecedentes

Defibrotide es una mezcla de oligonucleótidos con demostradas acciones antitrombótica, fibrinolítica, antiadhesiva y antiinflamatoria. Se aprobó para el **tratamiento** de la enfermedad veno-oclusiva hepática grave (EVOH) en la terapia de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).

Se llevó a cabo un estudio sobre **profilaxis** (estudio 15-007) utilizando una dosis de 25 mg/Kg/día por infusión intravenosa, en pacientes pediátricos (N=198) y adultos (N=174) post-TCPH.

El estudio fue suspendido debido a sus resultados limitados.

En vista de estos resultados y tomando en cuenta su perfil de seguridad, Defibrotide no se recomienda como profilaxis de EVO.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-defitelio-defibrotide-do-not-use-prophylaxis-veno\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-defitelio-defibrotide-do-not-use-prophylaxis-veno_en.pdf)

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/defitelio-defibrotide-v-a-ne-pas-utiliser-en-prophylaxie-de-la-maladie-veino-occlusive-mvo-apres-une-transplantation-de-cellules-souches-hematopietiques-tcsh>

<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2022/rhb-defitelio.html;jsessionid=AEB9CB1EB63A33BBAE6E45A8DBE88090.intranet232?nn=591002>

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.06.13\\_NII\\_Defitelio\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.06.13_NII_Defitelio_IT.pdf)

---

#### **DEXMEDETOMIDINA / ATC: N05CM18**

**Medicamento para sedación**

**-Estudio SPICE III**

---

**(EMA, 16/06/2022); (AEMPS, 16/06/2022); (ANSM, 16/06/2022); (BfArM, 15/06/2022); (AIFA, 16/06/2022)**

Los TARC (Titulares de Autorización de Registro y Comercialización) para Dexmedetomidina, de conformidad junto con la EMA han emitido una carta a los profesionales de la salud

#### Resumen

- El estudio SPICE III fue un ensayo clínico aleatorizado que comparó el efecto de la Dexmedetomidina sobre la mortalidad por cualquier causa

frente al efecto del tratamiento estándar habitual, en 3.904 pacientes adultos con ventilación mecánica ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI).

- La Dexmedetomidina se asoció con un mayor riesgo de mortalidad en el grupo de edad  $\leq 65$  años en comparación con los agentes sedantes habituales (odds ratio 1,26; intervalo de confianza del 95%: 1,02 a 1,56).
- Esta heterogeneidad del efecto sobre la mortalidad según la edad fue más destacada en los pacientes ingresados por razones distintas de la atención postoperatoria y se incrementó con el aumento de las puntuaciones APACHE II y con la disminución de la edad. Se desconoce el mecanismo.
- En pacientes más jóvenes, estos resultados deben sopesarse frente al beneficio clínico esperado de la Dexmedetomidina en comparación con los sedantes alternativos.
- Se actualizará la información de los medicamentos que contienen Dexmedetomidina para incluir esta nueva advertencia que describe el aumento del riesgo de mortalidad en pacientes de UCI  $\leq 65$  años de edad y los factores de riesgo asociados.

Antecedentes de este asunto de seguridad

La Dexmedetomidina se encuentra indicada en la EMA para:

- sedación de pacientes adultos en la UCI (Unidad de Cuidados Intensivos) que requieren un nivel de sedación no más profundo que despertarse en respuesta a la estimulación verbal (correspondiente a un grado de 0 a -3 en la Escala de Sedación y Agitación de Richmond (RASS)).
- sedación de pacientes adultos no intubados antes de y/o durante procedimientos diagnósticos o quirúrgicos que requieren una sedación, p.ej. para sedación de procedimiento/sedación consciente.

El ensayo SPICE III, promovido por organismos de investigación, incluyó a 4.000 pacientes de la UCI que necesitaban ventilación mecánica y fueron asignados aleatoriamente para recibir sedación con Dexmedetomidina como sedante primario o la práctica clínica habitual (Propofol, Midazolam). Aunque el rango de sedación objetivo era la sedación ligera (RASS -2 a +1), también se permitieron niveles de sedación más profundos (RASS -4 y -5). La administración de Dexmedetomidina se continuó según las necesidades clínicas hasta 28 días luego de la aleatorización. (1)

En el análisis por intención de tratar, se incluyeron 3.904 pacientes cuyos resultados se muestran en la Tabla. El estudio no mostró diferencias en la mortalidad a los 90 días por cualquier causa entre ambos grupos. La mediana de edad de los pacientes incluidos en el análisis fue de 63,7 años. (1)

En análisis posteriores, se identificó una heterogeneidad del efecto del tratamiento con Dexmedetomidina. (2) Se observó un mayor riesgo de mortalidad a los 90 días (odds ratio 1,26 [IC del 95%: 1,02-1,56]) en los pacientes  $\leq 65$  años. Si bien el mecanismo aún no está claro, el efecto divergente sobre la mortalidad según la edad fue más acusado en los pacientes ingresados por motivos distintos a los cuidados postoperatorios y se incrementó con el aumento de las puntuaciones APACHE II y con la disminución de la edad.

Tabla: Mortalidad a 90 días

	Dexmedetomidina n/total (%)	Cuidado estándar n/total (%)
Total	566/1948 (29,1)	569/1956 (29,1)
Subgrupos por edad		
≤ mediana de edad 63,7 años	219/976 (22,4)	176/975 (18,1)
> mediana de edad 63,7 años	347/972 (35,7)	393/981 (40,1)

Referencias:

(1). SHEHABI, Yahya, et al. Early sedation with dexmedetomidine in critically ill patients. *New England Journal of Medicine*, 2019, 380.26: 2506-2517.

(2). SHEHABI, Yahya, et al. Early sedation with dexmedetomidine in ventilated critically ill patients and heterogeneity of treatment effect in the SPICE III randomised controlled trial. *Intensive care medicine*, 2021, 47.4: 455-466.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-dexmedetomidine-increased-risk-mortality-intensive\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-dexmedetomidine-increased-risk-mortality-intensive_en.pdf)

<https://sinaem.aemps.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2022/DHPC-dexmedetomidine.pdf>

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/dexmedetomidine-risque-accru-de-mortalite-chez-les-patients-jusqua-65-ans-en-unites-de-soins-intensifs-usi>

<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2022/rhb-dexmedetomidin.html;jsessionid=AEB9CB1EB63A33BBAE6E45A8DBE88090.intranet232?nn=591002>

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.06.16\\_NII\\_Dexmedetomidina\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.06.16_NII_Dexmedetomidina_IT.pdf)



**DIETILPROPIÓN (ANFEPRAMONA /AMFEPRAMONA) / ATC: A08AA03  
Medicamento para la obesidad, de acción central  
-EMA**

**La agencia recomienda el retiro de las autorizaciones de comercialización**

---

**(EMA, 10/06/2022)**

El PRAC de la EMA ha recomendado el retiro de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos para la obesidad que contienen Anfepramona (también denominada Dietilpropión clorhidrato).

La recomendación se realiza luego de una revisión en donde se demostró que las medidas dirigidas a restringir el uso de estos fármacos por razones de seguridad no han sido suficientemente efectivas. Se halló la utilización por un tiempo mayor que el período máximo recomendado y por lo tanto incrementando potencialmente el riesgo de efectos adversos serios, como la hipertensión arterial pulmonar y la dependencia. Además, se usaron en pacientes con antecedentes de enfermedades cardíacas o trastornos psiquiátricos, aumentando el riesgo de problemas en corazón y psiquiátrico. También hubo evidencia de utilización durante el embarazo, lo que podría poner en riesgo al niño no nacido.

La revisión consideró toda la información disponible relativa a estas preocupaciones, incluyendo los datos de dos estudios sobre el uso de Anfepramona en Alemania y en Dinamarca. Por otra parte, el PRAC recibió el asesoramiento de un grupo de expertos conformado por endocrinólogos, cardiólogos y un representante de los pacientes.

El comité consideró introducir medidas más extensas para minimizar el riesgo de efectos adversos pero no pudo identificar ninguna que pudiera ser suficientemente efectiva; por lo tanto concluyó que los beneficios de los medicamentos con Anfepramona no superan sus riesgos, recomendando retirarlos del mercado en la Unión Europea.

Información para los profesionales de la salud

-La EMA recomienda el retiro del mercado en la Unión Europea de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen Anfepramona en el tratamiento de la obesidad.

-Una revisión de los datos disponibles mostró que los medicamentos que contienen Anfepramona continúan siendo utilizados fuera de las medidas de minimización de riesgos incluidas en la información del producto.

-El uso inapropiado puede incrementar el riesgo de efectos adversos serios, incluyendo enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial pulmonar, dependencia y trastornos psiquiátricos así como también efectos perjudiciales si se utiliza durante el embarazo.

-Existe eficacia limitada en lo que respecta a una terapia corta debido a que los pacientes usualmente recuperan peso luego de cesar el tratamiento.

-Los profesionales de la salud deberían aconsejar a los pacientes acerca de otras opciones de tratamiento.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/amfepramone-containing-medicinal-products-article-31-referral-ema-recommends-withdrawal-marketing\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/amfepramone-containing-medicinal-products-article-31-referral-ema-recommends-withdrawal-marketing_en.pdf)

---

## **ESTRADIOL / ATC: G03CA03**

### **Estrógeno**

### **-Potencial transferencia a niños (y mascotas)**

---

**(EMA, 09/06/2022)**

Tomando en cuenta el reporte de evaluación del PRAC de la EMA sobre el PSUR para Estradiol (excepto crema, ungüento y emulsión para aplicación en el área genital femenina) las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre la transferencia de Estradiol a niños y mascotas desde la literatura científica y el reporte espontáneo de casos mostrando una estrecha relación temporal, una respuesta a la supresión del medicamento (retirada o “dechallenge”) y/o re exposición (“rechallenge”) positiva y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que puede ocurrir transferencia no intencional de Estradiol a niños y mascotas con fármacos que contienen Estradiol en spray/gel para uso transdérmico.

El CMDh (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human / Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados–Medicamentos Humanos) solicitó enmiendas a ser incluidas en la información del medicamento (nuevo texto **subrayado y en negrita**)

Posología y modo de administración

Debe modificarse la información para los fármacos que contienen Estradiol en forma de spray y de gel:

**Debería informarse a los pacientes que los niños no deben entrar en contacto con el área corporal donde se aplicó el Estradiol en forma de gel o spray.**

Advertencias especiales y precauciones de uso

Debe agregarse información para los fármacos que contienen Estradiol en forma de spray o de gel:

**Potencial transferencia de Estradiol a los niños**

**El Estradiol en spray / gel puede ser accidentalmente transferido desde el área de la piel donde fue rociado / aplicado.**

**Se han reportado botón mamario y masa mamaria en niñas pre púberes, pubertad precoz, ginecomastia y masa mamaria en varones pre púberes luego de una exposición no intencional a Estradiol en spray / gel. En la mayoría de los casos, la condición se resolvió con la remoción de la exposición al Estradiol.**

**Las pacientes deberían ser instruídas:**

**-No permitir que otros, especialmente niños, entren en contacto con el área expuesta de la piel y cubrir el sitio de aplicación con ropa si es necesario. En caso de contacto debe lavarse con agua y jabón la piel del niño tan pronto como sea posible.**

**-Consultar al médico en caso de signos y síntomas (desarrollo mamario u otros cambios sexuales) en un niño o niña que hayan podido estar expuestos accidentalmente a Estradiol en spray / gel.**

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/estradiol-except-cream/balm/emulsion-application-female-genital-area-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments/00010440/202108\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/estradiol-except-cream/balm/emulsion-application-female-genital-area-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments/00010440/202108_en.pdf)

---

**ETONORGESTREL/ ATC: G03AC08**

**Progestágeno**

**-Reacciones vagas (como hipotensión, mareo o síncope)**

---

**(EMA, 07/06/2022)**

Tomando en cuenta el reporte de evaluación del PRAC de la EMA sobre el PSUR para Etonorgestrel, el comité solicitó incluir la siguiente información (nuevo texto **subrayado y en negrita**):

Reacciones adversas

Durante la vigilancia post comercialización, en raros casos se observó un aumento de la presión arterial. También se reportó seborrea. Pueden ocurrir reacciones anafilácticas, urticaria, angioedema, agravamiento del angioedema y/o agravamiento del angioedema hereditario.

**Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en conexión con el procedimiento de inserción o remoción del implante:**

La inserción o remoción del implante puede causar equimosis, incluyendo en algunos casos hematoma, irritación local leve, dolor o prurito.

**La inserción del implante puede ocasionar reacciones vagas (como hipotensión, mareo o síncope).**

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/etonogestrel-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00001331/202109\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/etonogestrel-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00001331/202109_en.pdf)

---

## **HIDROXIETIL ALMIDÓN / ATC: B05AA07**

**Sustituto de la sangre**

**-EMA**

**Soluciones de Hidroxietil almidón (HEA) para infusión:**

**La Comisión Europea (CE) recomienda la suspensión en el mercado debido a un uso continuo en poblaciones de pacientes donde se encuentra contraindicada, con incremento del riesgo de daño severo**

---

**(EMA, 30/06/2022); (EMA, 24/05/2022); (AEMPS, 20/06/2022)**

Fresenius Kabi y B Braun, de conformidad junto con la EMA han emitido el siguiente escrito, como Carta a los profesionales de la salud

Resumen

-En 2013 se restringió el uso de soluciones de Hidroxietil almidón (HEA) debido a un incremento del riesgo de injuria renal en ciertas poblaciones de pacientes.

-A pesar de las medidas extensivas para proteger a las poblaciones de pacientes vulnerables, los resultados finales de un estudio de utilización del fármaco han mostrado una falta de adherencia a las contraindicaciones de forma continuada.

-No se han identificado medidas posteriores para mejorar la adherencia y mitigar estos riesgos que exponen a los pacientes a un daño potencial severo, incluyendo un incremento en la mortalidad.

-Como consecuencia, actualmente se han suspendido las soluciones de HEA para infusión en el mercado de la Unión Europea.

-Los profesionales de la salud no deberían utilizar más las soluciones de HEA para infusión y considerar otros tratamientos apropiados alternativos acorde a las guías clínicas.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-hydroxyethyl-starch-hes-solutions-infusion\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-hydroxyethyl-starch-hes-solutions-infusion_en.pdf)

<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2022/soluciones-de-hidroxietil-almidon-suspension-de-comercializacion-en-espana/>

[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220524155341/dec\\_155341\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220524155341/dec_155341_es.pdf)

**Se ha hecho referencia al comunicado de la EMA en las Novedades de febrero de 2022**

---

**NIFUROXAZIDA / ATC: A07AX03**  
**Anti infeccioso intestinal**  
**-Posible potencial mutagénico**

---

**(EMA, 08/06/2022)**

Tomando en cuenta el reporte de evaluación del PRAC de la EMA sobre el PSUR para Nifuroxazida, las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre el uso durante el embarazo y la lactancia, estudios de mutagenicidad y carcinogenicidad *in vitro/in vivo*, la literatura científica y los reportes espontáneos, el mismo considera que la Nifuroxazida mostró un posible potencial mutagénico y por lo tanto no debería utilizarse durante el embarazo ni la lactancia y no debería recomendarse en mujeres en edad fértil a menos que estén utilizando una anticoncepción efectiva. El comité solicitó incluir la siguiente información (nuevo texto **subrayado y en negrita**; se menciona lo que debe retirarse):

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

**Existe una limitada cantidad de datos en cuanto al uso de Nifuroxazida en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad reproductiva. La Nifuroxazida muestra un posible potencial mutagénico; por lo tanto, no se recomienda durante el embarazo y no debería indicarse en mujeres en edad fértil que no utilicen una anticoncepción efectiva.**

Lactancia

**Se desconoce si Nifuroxazida o sus metabolitos se excretan en leche materna. En vista de su pobre biodisponibilidad (absorción desde el tracto gastrointestinal de aproximadamente 10-20 % de la dosis) la cantidad en leche probablemente sea baja. Sin embargo, no se puede excluir un impacto en la microbiota gastrointestinal de los niños bajo lactancia. Debido a la falta de experiencia con el tratamiento en la práctica clínica, no se recomienda durante la lactancia.**

Fertilidad

**En lo que respecta a Nifuroxazida sobre la fertilidad, no se encuentra disponible una información suficiente desde los estudios en animales.**

Propiedades farmacocinéticas

(Debería retirarse la información acerca de que es ínfima –mínima- la absorción desde el tracto gastrointestinal)

**Luego de una administración por vía oral, el medicamento es parcialmente absorbido (10-20 %) desde el tracto gastrointestinal y es significativamente metabolizado, siendo los metabolitos las principales moléculas que circulan en sangre.**

Datos de seguridad preclínicos

(Debería retirarse la información acerca de que los datos de los estudios de genotoxicidad y reproducción no muestran ningún riesgo especial en humanos)

**La Nifuroxazida muestra un posible potencial mutagénico.**

**Se evaluó el potencial carcinogénico en ratones (50/género/grupo) y ratas (52/género/grupo) quienes recibieron Nifuroxazida en la dieta durante 2 años en dosis de 0, 200, 600 ó 1800 mg/Kg/día. A pesar de las propiedades mutagénicas, no se ha probado la carcinogenicidad en ratones ni en ratas.**

**Basados en comparaciones por área de superficie corporal, el múltiplo de exposición relativo a la dosis máxima en humanos de 1800 mg (493 mg/m<sup>2</sup> asumiendo un paciente con 60 Kg de peso) de los estudios de 2 años en ratones y en ratas (5400 mg/m<sup>2</sup> y 10800 mg/m<sup>2</sup> respectivamente) es 11 (y 22) veces.**

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/nifuroxazide-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00002160/202108\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/nifuroxazide-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00002160/202108_en.pdf)

---

**OBETICÓLICO ÁCIDO / ATC: A05AA04**

**Ácidos biliares y derivados**

**-EMA:**

**Contraindicación para el tratamiento de la colangitis biliar primaria (CBP) en pacientes con cirrosis hepática descompensada o con antecedentes de descompensación hepática previa**

---

**(EMA, 09/06/2022); (AEMPS, 09/06/2022); (ANSM, 09/06/2022); (BfArM, 09/06/2022); (AIFA, 09/06/2022)**

Intercepten, de conformidad junto con la EMA han emitido una Carta a los profesionales de la salud

Resumen

Tomando en consideración que no se puede establecer la seguridad y eficacia del Ácido Obeticólico a través de los ensayos clínicos en los pacientes con colangitis biliar primaria (CBP) con cirrosis hepática descompensada, o con antecedente previo de descompensación hepática,

así como una nueva información desde las notificaciones post comercialización, se contraindica el uso de de Ácido Obeticólico en pacientes con CBP con cirrosis hepática descompensada (Clase B o C según la clasificación de Child-Pugh) o con un evento de descompensación previo.

- Se debe suspender el tratamiento con Ácido Obeticólico en pacientes con CBP y cirrosis hepática descompensada.
- Se debe monitorear de forma rutinaria para detectar una progresión de la CBP y discontinuar permanentemente el tratamiento con Ácido Obeticólico en aquellos pacientes con evidencia clínica o valores de laboratorio de descompensación hepática, incluyendo la progresión a la clase B o C de la clasificación de Child-Pugh.
- No se debe iniciar el tratamiento con Ácido Obeticólico en pacientes con cirrosis descompensada o con antecedentes de un episodio de descompensación.
- La EMA y el TARC comentan que se está actualizando la información del medicamento y el prospecto para reflejar lo mencionado, incluyendo esta nueva contraindicación y las advertencias adicionales.

#### Antecedentes sobre este asunto de seguridad

El Ácido Obeticólico es un potente agonista selectivo del receptor X farnesoide (RXF) y un ácido biliar modificado indicado en combinación con el Ácido Ursodesoxicólico (AUDC) en el tratamiento de la colangitis biliar primaria (CBP) en adultos que no responden adecuadamente al AUDC o como monoterapia en adultos que no toleran el AUDC.

Los resultados preliminares de dos estudios (Estudio 747-401, Estudio 747-302, este último con una población más amplia), cuyos objetivos eran confirmar la eficacia y la seguridad en pacientes con CBP que padecen cirrosis descompensada (siendo ésta un deterioro hepático de moderado a grave), han sido evaluados por el Comité Independiente de Monitorización de Datos, el que consideró que estos resultados no son útiles para los objetivos planteados.

En vista de la dificultad para completar estos estudios, la limitada información disponible sobre el beneficio/riesgo con respecto al uso del medicamento en estos pacientes y su mayor fragilidad clínica, se está actualizando la información del medicamento para contraindicar su uso en dichos pacientes. Además, se han tenido en cuenta los datos de seguridad disponibles desde las notificaciones de casos post comercialización en pacientes con CBP que padecen cirrosis, es decir, casos notificados de trastornos hepatobiliares, incluida la insuficiencia hepática y la cirrosis hepática, para los que se ha determinado que existe la posibilidad de una asociación causal con este medicamento.

En consecuencia, se va a actualizar la información para reflejar la contraindicación del Ácido Obeticólico en pacientes con cirrosis descompensada (p. ej.: clase B o C de Child-Pugh) o con una descompensación previa y las Advertencias y precauciones especiales de empleo, en donde se incluirá nueva información sobre la descompensación e insuficiencia hepática, que puede ser mortal o dar lugar a un trasplante de hígado en pacientes con CBP tratados con Ácido Obeticólico que padecen cirrosis (ya sea compensada o descompensada). También se incluirán los trastornos hepatobiliares en las Reacciones adversas e información sobre el

uso del Ácido Obeticólico en pacientes con enfermedad hepática concomitante y enfermedad grave intercurrente.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-ocaliva-obeticholic-acid-new-contraindication\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-ocaliva-obeticholic-acid-new-contraindication_en.pdf)

<https://sinaem.aemps.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2022/DHPC-Acido-obeticolico.pdf>

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/ocalivav-acide-obeticholique-nouvelle-contre-indication-pour-le-traitement-de-la-cholangite-biliaire-primitive-cbp-chez-les-patients-presentant-une-cirrhose-hepatique-decompensee-ou-des-antecedents-de-decompensation-hepatique>

<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2022/rhb-ocaliva.html;jsessionid=AEB9CB1EB63A33BBAE6E45A8DBE88090.intranet232?nn=591002>

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.06.09\\_NII\\_Ocaliva\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.06.09_NII_Ocaliva_IT.pdf)

***En las Novedades de ANMAT correspondientes a mayo de 2021 se ha hecho referencia a que la FDA (Food and Drug Administration / Administración de Alimentos y Medicamentos) de los Estados Unidos de América restringió el uso del medicamento que contiene ácido Obeticólico en pacientes que además de colangitis biliar primaria (CBP) padecen cirrosis avanzada, debido a que puede ocasionar daño grave***

---

## **OXCARBAZEPINA/ ATC: N03AF02**

### **Antiepiléptico**

**-No se puede excluir el riesgo de trastorno del neurodesarrollo en niños con exposición intrauterina**

---

**(EMA, 02/06/2022)**

Tomando en cuenta el reporte de evaluación del PRAC de la EMA sobre el PSUR para Oxcarbazepina, el comité solicitó incluir la siguiente información (nuevo texto **subrayado y en negrita**, texto a retirar ~~tachado~~):

Fertilidad, embarazo y lactancia

(Con respecto a los trastornos del neurodesarrollo, la información debería agregarse de acuerdo a lo siguiente):



Embarazo

(...)

Riesgo relacionado a la Oxcarbazepina

Existe una moderada cantidad de datos en cuanto a mujeres embarazadas (300 a 1000 resultados de embarazos). Sin embargo, el dato sobre Oxcarbazepina asociada a malformaciones congénitas es limitado.

No existe un incremento en la tasa de malformaciones con Oxcarbazepina comparada a la tasa observada en la población general (2-3 %). Sin embargo, con esta cantidad de datos no puede excluirse completamente un moderado riesgo teratogénico. **Los resultados del estudio sobre la relación con el riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños expuestos a Oxcarbazepina durante el embarazo son conflictivos y no puede excluirse dicho riesgo.**

(...)

Lactancia

La Oxcarbazepina y su metabolito activo (MHD) se excretan en leche humana.

Se encontró una relación de concentración de leche a plasma de 0,5 para ambos. Se desconocen los efectos sobre el lactante expuesto a (nombre del medicamento) por esta vía. Por lo tanto, (nombre del medicamento) no debería utilizarse durante la lactancia.

**Existen datos limitados que indican que las concentraciones plasmáticas del metabolito activo MHD en los lactantes amamantados son de 0,2-0,8 µg/ml, lo que corresponde hasta el 5 % de la concentración plasmática materna de MHD. Aunque la exposición parece ser baja, no se puede excluir un riesgo para el bebé. Por lo tanto, la decisión de amamantar mientras se use (nombre del medicamento) debería tener en consideración tanto el beneficio de la lactancia como el riesgo potencial de reacciones adversas en el lactante. En caso de amamantar, se debe monitorear al bebé para detectar efectos adversos como somnolencia y poca ganancia de peso.**

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/oxcarbazepin-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00002235/202108\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/oxcarbazepin-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00002235/202108_en.pdf)

---

## Recomendaciones Nacionales

### **Recomendaciones a los TARC (Titulares de Autorización de Registro y Comercialización):**

De acuerdo a las obligaciones previstas según Disposición ANMAT Nº 5358/2012 (Buenas Prácticas de Farmacovigilancia), se recomienda la actualización de los datos de seguridad que se han referido en el ítem de Novedades Internacionales de junio, adecuando la información para los prospectos de los medicamentos que contienen los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA):

- ALFENTANILO;**
- DEXMEDETOMIDINA;**
- ESTRADIOL;**
- ETONORGESTREL;**
- NIFUROXAZIDA;**
- OBETICÓLICO ÁCIDO;**
- OXCARBAZEPINA**

Se recomienda a los TARC monitorear regularmente las páginas de información de seguridad de ANMAT, actualizando los prospectos con cualquier otro dato de seguridad que se considere de relevancia. Podrá utilizarse el trámite previsto en la Disposición A.N.M.A.T. Nº 3855/98 de modificación de prospectos por temas de seguridad. Se solicita informar al Departamento de Farmacovigilancia y Gestión del Riesgo cualquier cambio de información en los prospectos mediante expediente o el correspondiente Informe Periódico de Actualización de Seguridad.

---

## Novedades en Vacunas

### **Campaña Nacional de Vacunación contra Covid-19: Recordatorio sobre informes de seguridad en Vacunas**

Se recuerda que según consta en los "Lineamientos técnicos para la Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19", los ESAVI (Eventos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización) continúan informándose por la plataforma del SIISA (Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentina).

El tutorial para el envío de ESAVI se encuentra en el sitio web:

<https://bancos.salud.gob.ar/recurso/instructivo-de-notificacion-de-esavi-online>

Los informes de seguridad en vacunas contra COVID-19, a partir del 31/12/2020 se encuentran en el sitio web:

<https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna/equipos-salud/informes-seguridad>

**Ver “Lineamientos técnicos para la Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19” de diciembre 2020 en Novedades ANMAT en Vacunas de enero de 2021 y “Lineamientos técnicos y Manual del vacunador”**

<https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna/equipos-salud/lineamientos-manual-vacunador>

---

## Otros ítems de Interés

### EMA

**-Actualización del documento con Preguntas y Respuestas (P&R) (Questions and Answers – Q&A-) para la evaluación de Nitrosaminas como impurezas en medicamentos de uso humano**

---

**(EMA, 23/06/2022)**

La EMA refiere que se ha realizado una actualización que provee mayor clarificación. Se trata de una guía general con recomendaciones para mitigar y prevenir la presencia de Nitrosaminas en medicamentos de uso humano.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-marketing-authorisation-holders/applicants-chmp-opinion-article-53-regulation-ec-no-726/2004-referral-nitrosamine-impurities-human-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-marketing-authorisation-holders/applicants-chmp-opinion-article-53-regulation-ec-no-726/2004-referral-nitrosamine-impurities-human-medicinal-products_en.pdf)

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-assessment-report_en.pdf)

**En Novedades de Julio de 2021 se hizo referencia a que el CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use / Comité de Medicamentos de uso Humano) de la EMA había publicado el documento con Preguntas y Respuestas**

---

Para ampliar las novedades internacionales, se sugiere la lectura del **WHO Pharmaceuticals Newsletter**, disponible en:

<https://www.who.int/publications/i>

<https://www.who.int/publications/i/item/who-pharmaceuticals-newsletter-2-2022>

---

**Se recuerda que, para enviar una notificación de sospecha de reacción adversa a medicamentos, puede ingresar en el siguiente enlace:**

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventos-adversos>

**Para enviar notificaciones de sospechas de ESAVI (eventos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización), ingresar en el siguiente enlace:**

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventos-adversos-esavi>

**Se recuerda a los Titulares de Autorización de Registro y Comercialización (TARC) que se encuentran vigentes las obligaciones previstas según Disposición ANMAT N° 5358/2012 (Buenas Prácticas de Farmacovigilancia), entre ellas:**

- **Realizar una evaluación continua de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que tengan autorizados en Argentina y comunicar inmediatamente a la ANMAT toda aquella nueva información que pueda influir en la evaluación global de la relación beneficio-riesgo (ítem 1.1.j.).**
- **Evaluar en forma permanente la relación beneficio-riesgo durante el periodo de post-autorización, y comunicar inmediatamente a las autoridades competentes cualquier información que pudiera suponer un cambio en dicha relación (ítem 1.2.e.).**
- **Establecer criterios de identificación y de valoración de la gravedad de las señales de alerta (ítem 1.2.g.).**
- **Disponer de los procedimientos operativos estandarizados para los puntos:**
  - **Seguimiento de la literatura científica en todo el mundo (ítem 1.4.4.b.1.13.).**
  - **Gestión de las restricciones de seguridad urgentes (ítem 1.4.4.b.1.16.).**
  - **Actualización de información de seguridad y de prospectos (ítem 1.4.4.b.1.17.).**
  - **Detección de señales (ítem 1.4.4.b.1.18.).**

Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo  
Instituto Nacional de Medicamentos

Administración Nacional de Medicamentos,  
Alimentos y Tecnología Médica

Alsina 671, piso 1(Entrepiso)  
C1087AAI - Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
República Argentina  
Tel. (+54-11) 4340-0866  
depto.snfvig@anmat.gob.ar  
<https://www.argentina.gob.ar/anmat>



Se agradecerá la divulgación de la información contenida en el presente informe con mención de la fuente.